

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)  
分担研究報告書

小慢意見書 3100 例からみた West 症候群の疾患プロフィール

分担研究者 飯沼 一字 (石巻赤十字病院長)

## 研究要旨

小慢対象神経筋疾患で最も多い West 症候群の新規登録患者(1998-2007) 3100 名のプロフィールを検討した。居住地都道府県にかなりの地域差があった。緯度による地域差を示唆する報告もあるが、我が国では高緯度で登録が多いわけではなく、この理由は不明である。毎年 250 - 350 名の新規登録患者がおり、年度に差があるものの、大きな隔たりはない。男児にやや多い傾向があった。発症月齢は 6 か月にピークをもち、前後に裾野を示すが、0 か月にもピークを示していた。精神遅滞は重度のものが 35.1%と最も多い。当然であろうが、けいれんを有するものが多く、小頭症は 18.1%にみられた。小慢意見書から伺えるプロフィールは、従来の教科書的記載を改めるような結果は得られないが、3000 名を越す数の統計が得られ、かなり信憑性の高いものと考えられる。

### A. 研究目的

小慢指定の神経・筋疾患で最も症例数の多い West 症候群について、全国の新規登録患者(1998-2007) 3100 名を元に疾患プロフィールを検討した。一医療機関での経験はそれほど多くないが、全国集計であれば、相当数の症例が集積されるので、意見書の記載という限られた情報からであっても、かなり信憑性の高いデータが得られると期待される。

### B. 研究方法

1998 年から 2008 年までの小慢意見書登録データから、ICD コード G40.4 の West 症候群を抽出し、さらに新規登録患者を抽出した。2008 年は登録されていない県もあり十分なデータが揃わないので、1998 - 2007 年までの 10 年間のデータを集計した。

意見書の記載から得られる年度ごとの新規登録数、都道府県別居住地、性別、発症月(年) 齢、精神遅滞の有無、けいれんの有無、小頭症の有無を検討した。

(倫理面への配慮)

小慢意見書の記載内容をこのような統計的研究に使用するに当たっては、意見書提出の際に、本人もしくは保護者の同意を得ているので、倫理面で問題になることはない。

### C. 研究結果

1998 年から 2007 年までの West 症候群新規登録患者は 3100 例であった。年度ごとの登録数は、10 年間の全国集計で、最も多い年が 2007 年で 358、最も少ない年が 2002 年で 242 人とおよそ 250 - 350 人の間で多少の増減があるが大きな変化はしていない。

都道府県別の登録数は、各年度に分けるとそれぞれの登録数が少なくなり、また増減も著しいので、10年間の合計で検討した。最も多いのが大阪府で309人、ついで埼玉県で218人、最も少ないのが秋田県で9人であった。10年間の年平均を2006年の出生1万人あたりに換算すると、全国平均が2.8人で、最も多いのが新潟県で7.7人、ついで宮崎県6.5人、青森県6.3人、岡山県5.7人、滋賀県5.2人となり、最も少ないのが岐阜県1.0人、ついで福岡県1.1人、秋田県1.2人、神奈川および富山県1.3人となっている。出生あたりにしても最多の新潟県が最少の岐阜県の7.7倍であり、著しい差がある。

登録時年齢(図1)は1歳未満が1645例で最も多く、ついで1歳583例、2歳212例、3歳124例となり、登録時年齢が記載されている2956例中2228例(75.4%)が1歳以下で占められていた。性の記載のあるのは男1678例、女1362例であり、男女比は1.2:1であった。West症候群はやや男子に多い。

発症月(年齢)は6か月をピークになだらかな正規分布状を呈するが、0か月発症がもう一つのピークを示している(図2)。

精神遅滞については、重度が35.1%、中等度が19.4%、軽度が16.1%、程度は不明ながら精神遅滞有りが11.4%である。精神遅滞無しが18.1%で、精神遅滞がないのは約2割弱ということになる。けいれんの有無は有りが2679人、なしが133人で、登録時点でけいれんがないのは7.3%に過ぎない。小頭症有りは443人、なしが2004人で、18.1%に小頭症を有している。

#### D. 考察

West症候群は毎年250-350例の新規登録がある。新規登録数が新規患者発生数とは限らないが、新規患者発生数もこれに近い数字であると推測される。我が国で少なくとも毎年300例の患者が発生していると予想され、全国を網羅したこのような数値は今まで出されたことがない。

West症候群発症の疫学データは岡山県での有病率の報告<sup>1)</sup>、長崎県の発生率の報告<sup>2)</sup>、宮城県の発生率の報告<sup>3)</sup>がある。長崎県および宮城県の発生率はそれぞれ出生1万対3.4、3.1と近似した数値である。Howitzらのデンマークでの報告<sup>4)</sup>によると出生1万対2.5-3.3、Riikonenらのフィンランドでの報告<sup>5)</sup>では出生1万対4.2(1972-1976)である。これも我が国の長崎や宮城の数値と近似している。今回のデータは発生率ではないし、有病率でもなくWest症候群として各地から登録されたものである。そのまま比較することは正確ではないが、あまりかけ離れた数値でもないことは容易に推測できる。したがっておよそ我が国でどのくらいのWest症候群が存在するかを推定する一助とはなる。

登録の地域差が著しく、最多の新潟県が最少の岐阜県の7.7倍となっている。この理由は明らかではないが、いくつかの可能性が考えられる。一つは何らかの原因で発症率が地域によって異なることであるが、たとえばHracovyが述べるように<sup>6)</sup>、フィンランドやスウェーデンなど高緯度の国で対出生の発症が高いとの報告があるが、我が国では登録の多い順に新潟、宮崎、青森、岡山となっており、緯度と関係しているとは考えにくい。

乳幼児期のけいれん性疾患に対する医療補助が小慢では本症、乳児重症ミオクロニーてんかん、Lennox 症候群しかないので、いきおい乳児期の難治性けいれん性疾患の代表ともいえる West 症候群として登録してしまう例が多いことも考えられ、このような傾向が登録率の高い県にみられるのかもしれない。地域差についてはさまざまな観点からの検討が必要であろう。

性比について、多数例（たとえば 100 例以上）の統計的研究は少なく、特に近年の報告はほとんどない。わずかに男子優位との報告が多い。比較的多くの症例数をもとにした Kurokawa ら（757 例）<sup>7)</sup>、Hughes らの報告（480 例）<sup>8)</sup> では男女比がそれぞれ 1.2 : 1、1.1 : 1 であり、今回の調査と同等である。

発症月齢のピークが 6 か月であることは一般の教科書に記載されていることと同様である。今回の調査でも確認したことになる。しかし 0 か月にももう一つのピークを示しているのは、何らかの神経症状が新生児期や 0 か月時に発症して、その後 West 症候群としての徴候を示すようになった症例の場合に、発症時期を 0 か月と記載している例があることを示唆している。あるいは出生前ないし周生期に発生した原因を考慮して記載している場合もあろうかと推測される。いずれにせよ、出生直後に何らかの異常事態を生じている例が相当数あることを示唆している。

重度精神遅滞が 35.1%、中等度遅滞が 19.4%、軽度遅滞が 16.1%、程度の記載はないが精神遅滞ありが 11.4%に認められた。精神遅滞なしは 18.1%であった。この調査は小慢意見書の記載からの結果なので、新

規に申請書を提出した時点での患児の精神発達の状況を記載しているということである。4 分の 3 が 1 歳以下で登録されているので、多くが発症の比較的早期に登録されていると推測される。重度精神遅滞と判定するにはある程度の月齢を経ている必要があると考えられるが、判定可能な時点ですでに重度の精神遅滞に陥っている患者がかなりいることを示唆している。また、登録時ではあるが、精神遅滞なしが 18.1%であり、逆に何らかの程度で精神遅滞があるのが 81.9%である。West 症候群の発症以前に既に発達遅滞があるものについて、Matsumoto ら<sup>9)</sup>は 68%、Kellaway ら<sup>10)</sup>は 85%と記している。発症比較的早期と発症前とでは正確な比較はできないが、今回の数値は発症前に既に遅滞がある例の割合に近いと考えられる。

けいれんの有無では、けいれんなしが 7.3%ときわめて少なかったが、West 症候群はけいれんを主訴とする疾患であるから当然といえる。おそらく初期治療でけいれんが消失し、登録時点ではけいれんを示していない例がわずかにあったことを意味していよう。

小頭症は 18.1%にみられたが、小慢意見書の記載事項としては他の小慢指定疾患であるレット症候群を想定して設定された項目である。小頭症は原発性および先天性感染、先天代謝異常、染色体異常、出産時外傷、周生期仮死などに二次性に来たしうる。これらを背景にしている例が約 2 割弱であると推定される。

West 症候群は特徴的な発症月齢、発作像および脳波所見から診断を誤ることはほとんどないと考えられる。集約された意見書

に他の疾患が紛れ込んでいる例が多いとは考えにくい。しかし、自治体により乳児あるいは乳幼児医療費助成制度がことなり、West 症候群を小慢へ申請せずに、他の助成制度の適応に頼っている可能性もあるので、今回の集計が我が国の West 症候群のすべてではない。また、意見書に記載された情報を厚生労働省へ登録することに関して保護者の同意を取らなければならないが、同意されない保護者も少なからずおり、このような調査の限界があることは否めない。今後このような調査が疾患、病態、社会的状況の理解を深めていく上で役立つことを広報し、協力を願っていく努力が必要である。

#### E. 結論

小慢対象神経筋疾患で最も多い West 症候群の新規登録患者（1998-2007）3100名のプロフィールを検討した。毎年 250 - 350 名の新規登録患者がおり、年度に差があるものの、大きな隔たりはない。我が国では毎年 300 名前後の患者発生があるものと推測された。約 75%が 1 歳以下で登録されていた。男児にやや多い傾向があり、発症月齢は 6 か月をピークとしていた。これらは、従来 of 成書の記載と同様である。教科書を改めるようなデータは得られなかったが、3100 例という多数を集計し得たので、信頼性の高いデータが得られたと考える。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hino-Fukuyo N, Haginoya K, Togashi N, Uematsu M, Kitamura T, Kakisaka Y, Ishitobi M, Wakusawa K, Iinuma K, Oguni H, Yamakawa K, Tsuchiya S. Ictal vomiting as an initial symptom of severe myoclonic epilepsy in infancy: a case report. *J Child Neurol.* 2009 Feb;24(2):228-30.

Kakisaka Y, Haginoya K, Ishitobi M, Togashi N, Kitamura T, Wakusawa K, Sato I, Hino-Fukuyo N, Uematsu M, Munakata M, Yokoyama H, Iinuma K, Kaneta T, Higano S, Tsuchiya S. Utility of subtraction ictal SPECT images in detecting focal leading activity and understanding the pathophysiology of spasms in patients with West syndrome. *Epilepsy Res.* 83: 177-183, 2009.

飯沼一字. Lamotrigine の小児てんかんに対する有効性. *臨床精神薬理*, 12: 889-896, 2009.

##### 2. 学会発表

飯沼一字: 小児慢性特定疾患に新たに指定されたレノックス症候群および乳児重症ミオクロニーてんかんの全国統計. 第 146 回東北小児神経学研究会 (仙台市) 2009 年 2 月 28 日

飯沼一字 今村正敏: 一般市民のてんかんに対する理解度. 第 147 回東北小児神経学研究会 (仙台市) 2009 年 6 月 13 日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

文献

1) Oka E, Murakami N, Ohmori I, Ogino T. A population-based neuroepidemiological survey of West syndrome in Okayama prefecture, Japan. *Brain Dev* 2001; 23: 580-583.

2) Matsuo A, Matsuzaka T, Tsuru A, et al. Epidemiological and clinical studies of West syndrome in Nagasaki prefecture, Japan. *Brain Dev* 2001; 23: 575-579.

3) 福與なおみ、萩野谷和裕、飯沼一字. 宮城県における West 症候群の発生率と臨床像. *脳と発達* 2007 ; 39 : 257-261.

4) Howitz P, Platz P. Infantile spasms and HLA antigens. *Arch Dis Childh* 1978; 53: 680-682.

5) Riikonen R, Donner M. Incidence and aetiology of infantile spasms from 1960 to 1976 : A population study in Finland. *Dev Med Child Neurol* 1979; 21: 333-343.

6) Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasm/West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 408-425.

7) Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: survey of natural history. *Pediatrics* 1980;65: 81-88.

8) Hughes JR, Long KJ. Infection as a

possible etiology of hypsarrhythmia. *Clin Electroencephalogr* 1986; 17: 78-81.

9) Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, Sugiura M, Iwase K, Hara K, Miyazaki S. Long-term prognosis after infantile spasms. Statistical study of prognostic factors in 200 cases. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 51-65.

10) Kellaway P, Frost JD, Hrachovy RA. Infantile spasms. In: *Antiepileptic Drug Therapy*, edited by Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK. pp. 115-136. Raven Press, New York.

図1

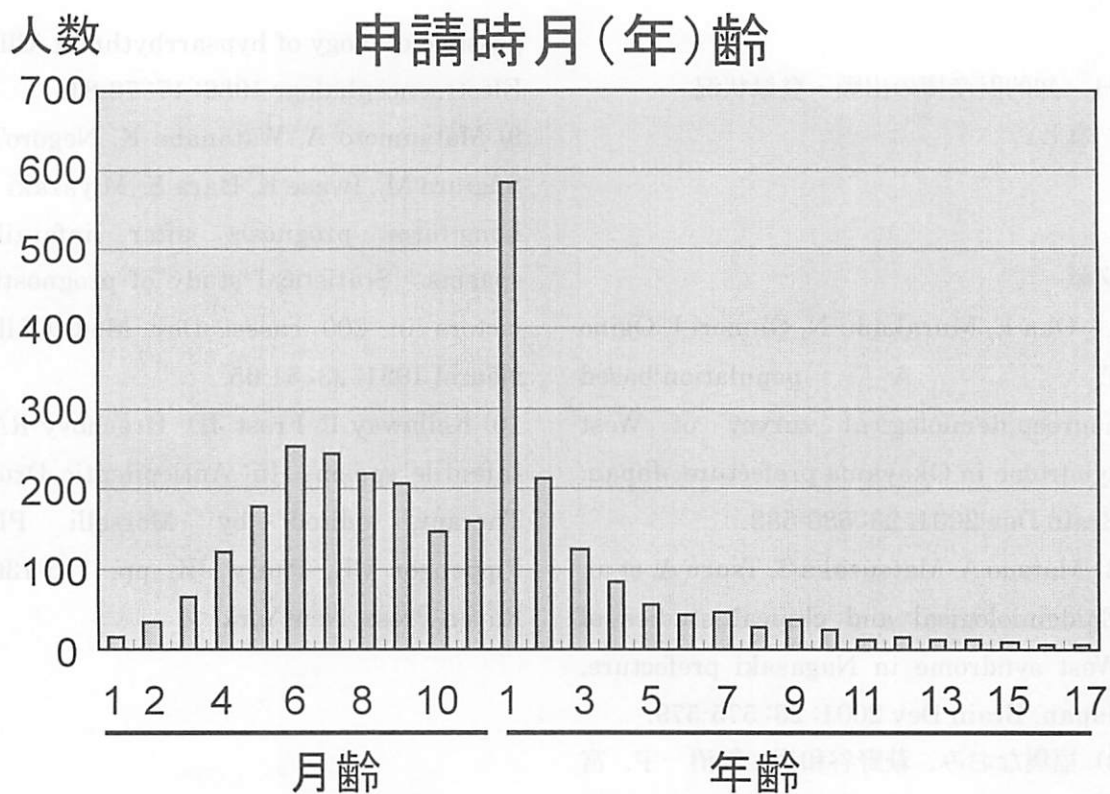


図2

